

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

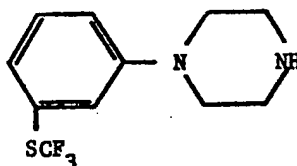
①⑪ N° de publication : **2.179.491**
 (A n'utiliser que pour
 le classement et les
 commandes de reproduction).
 ②① N° d'enregistrement national : **72.12442**
 (A utiliser pour les paiements d'annuités,
 les demandes de copies officielles et toutes
 autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- ②② Date de dépôt 10 avril 1972, à 14 h 59 mn.
 ④① Date de la mise à la disposition du
 public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 47 du 23-11-1973.
- ⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 51/00.
- ⑦① Déposant : Société anonyme dite : SYNTHELABO, résidant en France.
- ⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①
- ⑦④ Mandataire :
- ⑤④ Nouveau dérivé de la n-phénylpipérazine.
- ⑦② Invention de :
- ③③ ③② ③① Priorité conventionnelle :

La présente invention a pour objet la N-m-trifluorométhylthiophényl pipérazine de formule (I)



(I)

5 Font également partie de la présente invention les sels d'addition que forme cette amine avec tous acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention comprend également un procédé de préparation de la N-m-trifluorométhylthiophényl pipérazine, selon lequel on fait réagir la m-trifluoro-
10 méthylthio-aniline sur la diéthanoline, en présence d'un acide halogénohydrique, par exemple l'acide chlorhydrique. Cette réaction s'effectue à température élevée, de préférence entre 180 et 240°, sa durée étant de quelques heures, de préférence trois heures.

Les sels minéraux ou organiques de la N-m-trifluorométhylthiophényl pipé-
15 razine sont obtenus par toutes les méthodes connues de préparation des sels d'addition.

EXEMPLE 1. N-m-trifluorométhylthiophényl pipérazine.

Dans un ballon de 500 ml à trois tubulures, muni d'un thermomètre plongeant, d'un tube de barbotage de gaz et d'un réfrigérant à reflux, on introduit
20 38,6 g (0,2 mol/g) de m-trifluorométhylthio-aniline, 21 g (0,2 mol/g) de diéthanoline fraîchement distillée et on fait barboter dans ce mélange un courant d'acide chlorhydrique pendant environ quarante minutes. On porte la masse réactionnelle pendant une heure à 180°, on introduit à nouveau un courant d'acide chlorhydrique pendant trente minutes, en maintenant la température à
25 200°, puis on termine la réaction par un chauffage d'une heure et demie à 240°. On laisse refroidir, on verse le contenu du ballon dans 100 ml d'eau, on alcalinise la solution rouge par une lessive de soude à 40 pour cent, on l'extrait trois fois de suite au moyen, chaque fois, de 100 ml de chloroforme, on lave les extraits chloroformiques réunis au moyen de 100 ml d'eau, on les sèche sur
30 du chlorure de calcium, on filtre et on évapore le solvant du filtrat sous vide. On rectifie le résidu huileux. On recueille une fraction passant entre 80 et 130°/4 mm, que l'on rectifie à nouveau.

On obtient finalement 17,4 g (rendement = 33 pour cent) de N-m-trifluorométhylthiophényl pipérazine, sous forme d'un liquide incolore passant à 118-
35 121°/3 mm, soluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques usuels.
 $n_D^{25} = 1,545$.

Analyse $C_{11}H_{13}F_3N_2S$ (262) :

Calc. %	C 50,37	H 4,96	N 10,68
Tr. %	49,78	4,82	10,47

EXEMPLE 2. Chlorhydrate de la N-m-trifluorométhylthiophényl pipérazine.

5 On dissout la N-m-trifluorométhylthiophényl pipérazine dans de l'éther anhydre et on fait barboter dans cette solution un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec. On essore le chlorhydrate précipité et on le recristallise dans l'alcool isopropylique. Il se présente sous forme d'un composé cristallisé blanc soluble dans l'eau; P.F. = 134°.

10 Analyse $C_{11}H_{14}F_3ClN_2S$ (298,5) :

Calc. %	C 44,23	H 4,72	N 9,38	F 19,08	Cl 11,87
Tr. %	44,23	4,89	9,42	19,10	11,87.

L'invention comprend enfin les usages industriels et plus particulièrement les usages pharmaceutiques du composé (I) et de ses sels. Les composés de 15 l'invention possèdent en effet d'intéressantes propriétés pharmacologiques qui leur confèrent un intérêt thérapeutique.

La N-m-trifluorométhylthiophényl pipérazine est une substance peu toxique (DL 50 per os chez la Souris : 210 (limites de confiance 95 pour cent : 184 - 239) mg/kg), qui exerce chez l'animal des effets anorexigènes sans déprimer le 20 système nerveux central (aux doses de 5, 10 et 20 mg/kg, elle ne provoque pas d'inhibition de l'activité motrice spontanée de la Souris).

L'absence d'action dépressive centrale ainsi constatée est tout à fait inattendue puisque l'étude pharmacologique de la N-m-trifluorométhylphényl pipérazine, analogue du composé (I), a montré :

25 a/ que cette substance est également un anorexigène, toutefois moins puissant (DE 50 Rat per os : 25 mg/kg) que le composé de l'invention (DE 50 Rat per os : 15 mg/kg);

b/ qu'elle est douée de propriétés sédatives centrales importantes (l'activité motrice de la Souris est diminuée de 45 pour cent dès la dose de 5 mg/kg).

30 Les applications thérapeutiques du composé (I) et de ses sels comprennent principalement leur emploi dans le traitement des obésités.

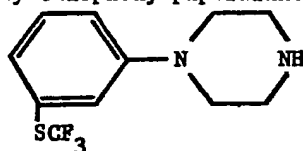
L'invention comprend par conséquent toutes compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif le composé (I) ou ses sels, en association avec tout excipient approprié à l'administration des dites compositions par voie 35 orale de préférence. Ces compositions pharmaceutiques peuvent également contenir d'autres substances médicamenteuses avec lesquelles le composé (I) et ses sels sont thérapeutiquement et pharmaceutiquement compatibles.

Pour l'administration par voie orale, on utilise toutes les formes pharmaceutiques solides appropriées à cette voie (comprimés, dragées, gélules, etc), 40 la prise unitaire variant entre 1 et 50 mg et la dose quotidienne entre 1 et 150 mg.

REVENDICATIONS

La présente invention a pour objet :

1/- La N-m-trifluorométhylthiophénylpipérazine de formule (I)



(I)

5 ainsi que les sels d'addition qu'elle forme avec tous acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

2/- Un procédé de préparation de la N-m-trifluorométhylthiophényl pipérazine selon lequel on fait réagir la m-trifluorométhylthio-aniline sur la diéthanolamine, en présence d'un acide halogénohydrique, par exemple l'acide chlor-
10 hydrique. Cette réaction s'effectue à température élevée, de préférence entre 180 et 240°, sa durée étant de quelques heures, de préférence trois heures.

3/- Un procédé de préparation des sels d'acides minéraux ou organiques de la N-m-trifluorométhylthiophénylpipérazine visés en 1/ par tous procédés connus de préparation des sels d'addition.

15 4/- Les usages industriels de la N-m-trifluorométhylthiophénylpipérazine et de ses sels d'acides minéraux ou organiques, notamment leurs usages pharmaceutiques comme principes actifs de toutes compositions pharmaceutiques renfermant en outre tous excipients appropriés à leur mise en forme pharmaceutique en vue de leur administration par la voie orale, lesdites compositions
20 pouvant également contenir d'autres substances médicamenteuses avec lesquelles le composé (I) et ses sels sont pharmaceutiquement et thérapeutiquement compatibles.